WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 209/16, A61K 31/40

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/54301

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

28. Oktober 1999 (28.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/02302

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. April 1999 (03.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 16 780.6

16. April 1998 (16.04.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1b, D-51519 Odenthal (DE). PIRRO, Franz [DE/DE]; Zur Schlenkhecke 5, D-40764 Langenfeld (DE).

BAYER AKTIENGE-(74) Gemeinsamer Vertreter: SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXO-ALKANOIC ACID-[2-(INDOL-3-YL)-ETHYL] AMIDES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXO-ALKANSÄURE-[2-(INDOL-3-YL)-ETHYL]AMIDE

(57) Abstract

invention The relates to novel substituted 2-oxo- alkanoic acid-[2ethyl] (indol-3-yl)amides general formula (I), wherein R1 optionally represents C₁-C₈-alkyl branched or C₄-C₈-cycloalkyl, R²

represents hydrogen, C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-thioalkyl, phenyl or halogen independently of R3, R3 represents hydrogen, C1-C4-alkyl or halogen and R4 represents optionally branched C1-C6-alkyl or C4-C6-cycloalkyl, phenyl which has been optionally substituted once to three times by C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, C₁-C₃-thioalkyl, halogen, nitro or amino or benzyl which has been optionally substituted once to three times by C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy, C_1-C_3 -thioalkyl, halogen, nitro or amino. The invention also relates to methods for producing the inventive compounds and to the use of said compounds in antibacterial agents.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindug betrifft neue substituierte 2-Oxo- alkansäure-[2- (indol-3-yl) ethyl]-amide der allgemeinen Formel (I), in welcher R1 für gegebenenfalls verzweigtes C1-C8-Alkyl oder C4-C8-Cycloalkyl steht, R2 unabhängig von R3 für Wasserstoff, C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkoxy, C1-C4-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht, R3 für Wasserstoff, C1-C4-Alkyl oder Halogen steht und R4 für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C1-C3-Alkyl, C1-C3-Alkoxy, C1-C3-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in antibakteriellen Mitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

		TH.C	Sa carica	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AL	Albanien	ES	Spanien	LT	Litauen	SK	Slowakei
AM	Armenien	FI	Finnland				
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	\mathbf{SZ}	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	$\mathbf{z}\mathbf{w}$	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Substituierte 2-Oxo-alkansäure-[2-(indol-3-yl)-ethyl]amide

Die Erfindung betrifft neue substituierte 2-Oxo-alkansäure-[2-(indol-3-yl)-ethyl]-amide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel.

Aus der US-P 5 569 668 sind bestimmte 2-Oxo-alkansäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide und ihre antimykotischen und antibakteriellen Eigenschaften insbesondere gegen Staphylokokken bekannt geworden. Besonders hervorgehoben wird eine Verbindung, bei der es sich um einen von dem Bakterium Xenorhabdus nematophilus gebildeten Naturstoff handelt, mit dem Namen Nematophin. Wirkung und Eigenschaften von Nematophin und bestimmten Derivaten sind auch bekannt geworden aus Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7 (1997) 1349-1352.

Die ständig steigende Zahl an multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern macht die Suche nach neuen antibakteriell wirksamen Substanzen zu einer dringenden Aufgabe (Chemistry & Industry 1997, 131; Drug Discovery Today, 1997, 47). Die antibakterielle Wirkung von Nematophin und seinen bekannten Derivaten ist nicht voll befriedigend.

20

5

10

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$N$$

$$R^{4}$$

$$O$$

$$R^{1}$$

$$O$$

$$O$$

$$O$$

$$O$$

25

in welcher

15

25

- R^1 für gegebenenfalls verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl oder C_4 - C_8 -Cycloalkyl steht,
- R^2 unabhängig von R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,
- R³ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen steht und
- für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze vorliegen.

20 2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)

in welcher

R¹ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₈-Alkyl oder C₄-C₈-Cycloalkyl steht,

- R^2 unabhängig von R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,
- R³ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen steht und

10

R⁴ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

Domey 1 storry,

dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Indole der Formel (II)

$$R^3$$
 NH_2 (II),

15

in welcher

R², R³, R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit α-Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III)

in welcher

Y

für OH oder Halogen steht und

25

R1 die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) weisen im Vergleich zu den bekannten Vertretern dieses Strukturtyps überraschenderweise eine deutlich höhere antibakterielle Wirkung auf. Sie eignen sich daher als antibakterielle Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

10

5

- R¹ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl oder C₄-C₆-Cycloalkyl steht,
- R² unabhängig von R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Thioalkyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

15

20

- R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_2 -Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht und
- R⁴ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher
- R¹ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl oder C₄-C₆-Cycloalkyl steht,
- 30 R² unabhängig von R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

- R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, Fluor oder Chlor steht und
- für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,
- und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R1 für verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen steht,

15

R² und R³ für Wasserstoff stehen,

 R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit α-Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III) mit Y gleich Chlor läßt sich durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

25

(II)

(III)

(1)

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt (z.B. J. Med. Chem. 37 (1994) 4307-4316) oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Als Beispiele für Verbindungen (II) seien genannt:

- 5 1-Methyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-Ethyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-Propyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-Isopropyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-Cyclopentyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
- 10 1-Phenyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-(4-Chlorbenzyl)-3-(2-aminoethyl)-indol,
 - 1-(2,6-Dichlorbenzyl)-3-(2-aminoethyl)-indol.
- Die Verbindungen der Formel (III) sind ebenfalls bekannt und z.T. kommerziell erhältlich. Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich Halogen, wie z.B. Chlor, können aus den Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich OH nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln wie z.B. mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid hergestellt werden. Als Beispiele für Verbindungen (III) mit Y gleich OH seien genannt:

Benztraubensäure,

- 2-Oxo-buttersäure,
- 2-Oxo-valeriansäure,
- 25 2-Oxo-4-methyl-valeriansäure,
 - 2-Oxo-3-methyl-valeriansäure,
 - Cyclobutyl-glyoxylsäure,
 - Cyclopentyl-glyoxylsäure,
 - Cyclohexyl-glyoxylsäure.

30

Werden als Ausgangsverbindungen Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich Chlor eingesetzt, wird die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Säurefängers durchgeführt. Als Lösungsmittel können beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Toluol, polare inerte Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan verwendet werden. Ebenso können Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden.

- Als Säurefänger können übliche Säurebindungsmittel wie z.B. Alkali- oder Erdalkalicarbonate, Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
 (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Pyridin verwendet werden.
- Die verwendeten Säurefänger werden im allgemeinen in einer Menge von 80 bis 200 Mol-%, bezogen auf die Molmenge der Verbindung (III) mit Y gleich Chlor, eingesetzt. Bevorzugt arbeitet man mit einer Menge von 110 bis 150 Mol-%.
- Es ist auch möglich, die Reaktion in einem großen Überschuß Pyridin durchzuführen, das so gleichzeitig als Lösungsmittel und Säurefänger dient.
 - Die Verbindungen der Formel (II) und (III) werden im allgemeinen in etwa äquimolarem Verhältnis eingesetzt.
- Die Reaktionstemperaturen können bei dieser Arbeitsweise zwischen -20 und 80°C variiert werden. Bevorzugt arbeitet man zwischen -10°C und 25°C.
 - Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Werden als Ausgangsverbindungen Verbindungen der Formel (III) mit Y gleich OH eingesetzt, wird in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines zur Bildung von Amidbindungen üblichen Hilfsmittels gearbeitet. Als Lösungsmittel können die oben angegebenen Lösungsmittel wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon verwendet werden. Ebenso können Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden.

Als Hilfsmittel werden beispielsweise N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) oder Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet.

10

5

Als Hilfsmittel zur Bildung der Amidbindung kann beispielsweise Hydroxybenztriazol in Gegenwart einer organischen Base wie beispielsweise Triethylamin, Tributylamin oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Ausgangsverbindungen der Formel (II) und (III) werden in etwa äquimolarem Verhältnis zueinander eingesetzt. Die Hilfsmittel werden in etwa äquimolar bezogen auf die Verbindung der Formel (III) eingesetzt.

Die Reaktionstemperaturen können bei dieser Arbeitsweise zwischen -20 und 80°C variiert werden. Bevorzugt arbeitet man zwischen -10°C und 25°C.

20

30

15

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drücken zwischen 1 bar und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Nach erfolgter Umsetzung werden die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) nach üblichen Methoden der organischen Chemie gereinigt, z.B. durch Kristallisation oder

Chromatographie.

Die Herstellung der Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise z.B. durch Lösen in ausreichender Menge wäßriger Säure und Ausfällen des Salzes mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungs-

mittel wie Methanol, Ethanol, Aceton, Acetonitril. Man kann auch äquivalente Mengen erfindungsgemäßer Verbindung und Säure in Wasser lösen und anschließend bis zur Trockne eindampfen oder das ausgefallene Salz absaugen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken stark antibiotisch und zeichnen sich durch eine sehr gute Wirkung gegen grampositive Keime, speziell Staphylokokken aus.
- Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin und Tiermedizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermittel, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.
- Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Verbindungen können grampositive Bakterien, insbesondere Staphylokokken, und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.
- Auch gegenüber Bakterien, die gegenüber anderen antibakteriellen Mitteln als weniger empfindlich eingestuft werden, insbesondere resistente Staphylococcus aureus, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschende Wirkungssteigerungen.
- Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.
- Die Verbindungen eignen sich ferner zur Bekämpfung von Protozoonosen und Helminthosen.

10

15

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in verschiedenen pharmazeutischen Zubereitungen angewendet werden. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Injektions- und oral verabreichbare Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, ferner Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Die Wirkstoffe eignen sich bevorzugt zur Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der bakteriellen Erkrankungen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu die Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- oder Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

15

20

25

30

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 50 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorugsweise 1 bis 20 Gew.-%, eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbarben Staubverhütungsöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfsubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffs enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10⁴ koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert (μg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war.

In der nachstehenden Tabelle sind die MHK-Werte einiger der erfindungsemäßen Verbindungen aufgeführt. Als Referenzverbindungen sind die folgenden aus der US 5 569 608 bekannten Verbindungen A und B aufgeführt.

Vergleichsverbindung A

5 Vergleichsverbindung B

Tabelle: MHK-Werte (µg/ml)

					.			_	13 -
	9	0,125	0,125	0,125	8			0,125	0,125
ua	5	0,03	90,0	90,0		90,0	0,015	90,0	0,06
e Verbindungen	4	0,125	90,0	0,25	2	90,0	0,25	0,125	0,125
findungsgemäße `	m	0,03	0,03	0,03	4	1	0,5	0,03	0,03
erf	7	0,03	0,03	0,03	2	0,03	0,03	0,03	0,03
		0,015	0,015	0,015	2	90,0	90,0	0,015	0,015
sverbindung	В	0,125	0,25	0,25	2	0,25	0,03	0,25	0,25
Vergleichsverbi	A	0,25	0,125	0,125	8		6,5	0,25	0,25
	Stamm		ATCC 25923 0,125	ATCC 29213 0,125	ATCC 29663	9621*	9622*	9637*	9641*
	Spezies	Staph. aureus ATCC 6538	1		Staph. interm. ATCC 29663 8	Staph. hyicus 9621*	•		

* aktuelle klinische Isolate

- 14 -

Herstellung der Wirkstoffe

Beispiel 1

5

Zu einer Lösung von 1 g 1-Methyltryptamin in 5 ml Pyridin werden bei 0°C unter Eiskühlung 0,9 g 2-Oxo-3-methyl-valeriansäurechlorid getropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht nach. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser versetzt und dreimal mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, 5 %iger Natronlauge, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 99:1). Man erhält 0,31 g öliges Produkt.

15

10

 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,53 (s, br, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,6 (m, 1H) ppm.

MS/EI (-70 eV): $m/e = 286(M^+, 5\%)$, 157 (32 %), 144 (100 %).

20

Beispiel 2

10

15

Zu einer Lösung von 0,91 g 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure in 40 ml DMF werden bei -30°C 1,34 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) und 1,68 g N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) gegeben. Man rührt eine halbe Stunde nach und gibt dann eine Lösung von 1,22 g 1-Methyl-tryptamin in 5 ml DMF hinzu. Anschließend wird so viel Triethylamin zugegeben, daß ein pH-Wert von ca. 9 eingestellt wird. Man rührt 1 Stunde bei 0°C, läßt dann auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man schüttelt die Lösung nacheinander mit Wasser, wäßriger Na₂CO₃-Lösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung aus, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Methanol 99:1). Man erhält 1,34 g eines dickflüssigen Öles.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (d, J = 6,6 Hz; 6H), 2,1-2,2 (m; 1H), 2,79 (d, J = 6,8 Hz; 2H), 3,0 (m; 2H), 3,58 - 3,63 (m; 2H), 3,76 (s; 3H), 6,89 (s; 1H), 7,05 (m, br; 1H), 7,1 (m; 1H), 7,23 (m; 1H), 7,3 (m; 1H), 7,58 (m; 1H) ppm.

Beispiel 3

20

25

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 3-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,43 g 1-Isopropyl-tryptamin 0,53 g der Titelverbindung als Öl hergestellt. 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,52 (d, 6H), 1,67-1,78 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,03 (s, br, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,59 (m, 1H) ppm.

Beispiel 4

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,43 g 1-Isopropyl-tryptamin 0,5 g Produkt in Form eines dicken Öles hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (d, 6H), 1,52 (d, 6H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,8 (d, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,03 (s, br, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,58 (m, 1H) ppm.

10

15

5

Beispiel 5

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,65 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,2 g 1-Phenyl-tryptamin 0,53 g Produkt hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (d, J = 6,6 Hz; 6H), 2,1-2,2 (m; 1H), 2,80 (d, J = 7 Hz; 2H), 3,04-3,1 (m; 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 7,12 (m, br; 1H), 7,17-7,28 (m; 3H), 7,32-7,38 (m; 1H), 7,47-7,55 (m; 4H), 7,58 (m; 1H), 7,67 (m; 1H) ppm.

Beispiel 6

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 3-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,75 g 1-Benzyl-tryptamin 1,43 g des öligen Produktes erhalten.

 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,86 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (s, br, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 4H), 7,62 (m, 1H) ppm.

10

5

Beispiel 7

Analog der Vorschrift aus Beispiel 2 werden aus 0,91 g 4-Methyl-2-oxovaleriansäure und 1,75 g 1-Benzyl-tryptamin 1,08 g Produkt erhalten.

Schmelzpunkt: 82-3°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (d, 6H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,78 (d, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (s, br, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,6 (m, 1H) ppm.

20

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5 in welcher

- R^1 für gegebenenfalls verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl oder C_4 - C_8 -Cycloalkyl steht,
- 10 R² unabhängig von R³ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,
 - R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen steht und
- 15 R⁴ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

in Form ihrer Racemate oder enantiomerenreinen Verbindungen sowie in Form ihrer pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze.

10

15

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

R¹ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₈-Alkyl oder C₄-C₈-Cycloalkyl steht,

 R^2 unabhängig von R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Thioalkyl, Phenyl oder Halogen steht,

R³ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen steht und

R⁴ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Thioalkyl, Halogen, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Indole der Formel (II)

$$R^2$$
 NH_2
 R^3
 R^4
(II),

in welcher

R², R³, R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben

mit α-Ketocarbonsäurederivaten der Formel (III)

$$\begin{array}{ccc}
O & O \\
II & II \\
Y & C & C & R^{1}
\end{array}$$
(III),

5

in welcher

- Y für OH oder Halogen steht,
- 10 R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

- 15 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
 - R¹ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₆-Alkyl oder C₄-C₆-Cycloalkyl steht,
- 20 R² unabhängig von R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Thioalkyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,
 - R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, Fluor oder Brom steht und
- 25 R⁴ für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- bis dreifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,

und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

5

- R^1 für gegebenenfalls verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl oder C_4 - C_6 -Cycloalkyl steht,
- 10
- R^2 unabhängig von R^3 für Wasserstoff, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, Fluor, Chlor oder Brom steht,
- R³ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl, Fluor oder Chlor steht und

- für gegebenenfalls verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, C₄-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro oder Amino substituiertes Benzyl steht,
- 20
- und deren pharmazeutisch verwendbare Hydrate und Säureadditionssalze.
- 5. Arzneimittel enthaltende Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.
- 6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
 - 7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in antibakteriellen Mitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: tional Application No PCT/EP 99/02302

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D209/16 A61K31/40		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifica	tion and IPC	
	SEARCHED		
	ocumentation searched (classification system followed by classificatio ${\tt C07D-A61K}$	n symbols)	
	tion searched other than minimum documentation to the extent that su		
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data bas	e and, where practical, search terms used	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	vant passages	Relevant to claim No.
Υ	US 5 569 668 A (WEBSTER JOHN M E 29 October 1996 (1996-10-29) cited in the application see column 1, fig. 2	T AL)	1-7
Y	JIANXIONG L ET AL: "SYNTHESIS AN ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF NE AND ITS ANALOGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 7, no. 10, 20 May 1997 (1997 page 1349-1352 XP004136332 ISSN: 0960-894X cited in the application the whole document	MATOPHIN LETTERS,	1-7
А	US 3 217 011 A (ZENITZ) 9 November 1965 (1965-11-09) see formula Ia and column 12, lin	e 13 -/	1-7
X Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family members are listed	in annex.
"A" docum consi "E" earlier filing "L" docum	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international date ent which may throw doubts on priority claim(s) or	"T" later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do	the application but eory underlying the claimed invention to be considered to
citatio "O" docum other	is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means tended to the international filing date but	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in document is combined with one or ments, such combination being obvio in the art.	ventive step when the ore other such docu- us to a person skilled
later	than the priority date claimed	"&" document member of the same patent	
	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international se $30/07/1999$	агон героп
	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No PCT/EP 99/02302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.				
P , X	HIMMLER T ET AL: "Synthesis and Antibacterial in Vitro Activity of Novel Analogues of Nematophin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 15, 4 August 1998 (1998-08-04), page 2045-2050 XP004137183 ISSN: 0960-894X the whole document	1~7				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ir Itional Application No
PCT/EP 99/02302

cited in search report		date	member(s)	date
US 5569668	Α	29-10-1996	NONE	
US 3217011	Α	09-11-1965	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. ionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02302

a. klassii IPK 6	Fizierung des anmeldungsgegenstandes C07D209/16 A61K31/40		-
Nach der Int	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	ifikation und der IPK	
	ACHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol C07D A61K	à)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	reit diese unter die recherchierten Ge	biete fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	me der Datenbank und evti. verwend	dete Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 569 668 A (WEBSTER JOHN M E 29. Oktober 1996 (1996-10-29) in der Anmeldung erwähnt see column 1, fig. 2	T AL)	1-7
Υ	JIANXIONG L ET AL: "SYNTHESIS ANI ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF NEI AND ITS ANALOGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 7, Nr. 10, 20. Mai 1997 (1997 Seite 1349-1352 XP004136332 ISSN: 0960-894X in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	MATOPHIN LETTERS,	1-7
A	US 3 217 011 A (ZENITZ) 9. November 1965 (1965-11-09) see formula Ia and column 12, lin	e 13 /	1-7
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
° Besonder "A" Veröffe aber r "E" älteres Anme "L" Veröffe schein ander soll or ausge "O" Veröffe eine E	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen slededatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aführt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	oder dem Prioritätsdatum veröffe Anmeldung nicht kollidiert, sonde Erfindung zugrundellegenden Pri Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer I kann allein aufgrund dieser Veröf erfinderischer Tätigkeit beruhend "Y" Veröffentlichung von besonderer I kann nicht als auf erfinderischer werden, wenn die Veröffentlichur	rn nur zum Verständnis des der nzips oder der ihr zugrundeliegenden Bedeutung; die beanspruchte Erfindung fentlichung nicht als neu oder auf betrachtet werden Bedeutung; die beanspruchte Erfindung Fätigkeit beruhend betrachtet ig mit einer oder mehreren anderen nie in Verbindung gebracht wird und mann naheliegend ist
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationale	en Recherchenberichts
2	26. Juli 1999	30/07/1999	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Steendijk, M	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

int ionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02302

	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kategorie°	Dezelotinding der Verbiteritiionding, soweit eriordenich dirter Angabe der III betracht kommendert Telle	
P, X	HIMMLER T ET AL: "Synthesis and Antibacterial in Vitro Activity of Novel Analogues of Nematophin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 15, 4. August 1998 (1998-08-04), Seite 2045-2050 XP004137183 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich. ...gen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int onales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02302

Im Recherchenberich angeführtes Patentdokur		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5569668	Α	29-10-1996	KEINE	
US 3217011	A	09-11-1965	KEINE	